

COLABORACIÓN ESPECIAL**FACTORES DE RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR GRIPE (H1N1) 2009 Y EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS EN SU PREVENCIÓN. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES**

Angela Domínguez (1), Jordi Alonso (1), Jenaro Astray (2), Maretva Baricot (1), Rafael Cantón (1), Jesús Castilla (1), Ady Castro (3), Miguel Delgado (1), Pere Godoy (1), Fernando González-Candelas (1), Vicente Martín (1), José María Mayoral (4), José María Quintana (1), Emilio Perea† (1), Tomás Pumarola (5), Nuria Soldevila (1), Sonia Tamames (6) y Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica.

- (1) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)
- (2) Servicio de Vigilancia de la comunidad de Madrid
- (3) CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERes),
- (4) Servicio de Vigilancia de la comunidad de Andalucía
- (5) Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI)
- (6) Dirección General de Salud Pública, Desarrollo e Innovación de la Junta de Castilla y León

RESUMEN

Entre las medidas farmacológicas de posible utilidad para limitar el impacto de las pandemias gripales en la comunidad están los fármacos antivirales (inhibidores de la neuraminidasa) y las vacunas antigripales y antineumocócicas, ya que la gripe predispone a la neumonía bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*. Entre las medidas no farmacológicas destacan la higiene de manos y la higiene respiratoria. La falta de conocimiento de la efectividad de dichas medidas en situación de pandemia justifica que en septiembre de 2009, ante la solicitud de proyectos de investigación por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación en su Programa de Investigación sobre la gripe (H1N1) 2009 en España, el CIBER de Epidemiología y Salud Pública presentara un proyecto multicéntrico de casos y controles emparejados por edad, hospital y fecha de hospitalización para investigar sobre estos aspectos en 37 hospitales de 7 comunidades autónomas. Por cada caso hospitalizado confirmado de gripe pandémica se seleccionaba 1 caso confirmado ambulatorio y 3 controles (2 hospitalarios y 1 ambulatorio). En los casos y en los controles se recogían variables demográficas, condiciones médicas subyacentes, utilización de antivirales, vacunas recibidas y hábitos de higiene. En los casos hospitalizados se recogieron, además, información relativa al tratamiento antiviral y evolución de la enfermedad. Hasta octubre 2010 se habían reclutado un total de 3.750 pacientes y se está realizando la depuración de los datos y la recuperación de variables. La implicación de las Direcciones Generales de Salud Pública ha sido fundamental para la adecuación del proyecto a la evolución de la pandemia.

Palabras clave: Efectividad. Vacuna antigripal. Higiene personal. Estudio de casos y controles. *Streptococcus pneumoniae*.

ABSTRACT**Risk Factors of Influenza (H1N1)2009 Hospitalization and Effectiveness of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Interventions in its Prevention. A Case-Control study**

Potentially useful pharmaceutical measures to limit the impact of pandemic influenza in the community include antiviral drugs (neuraminidase inhibitors) and the influenza and pneumococcal vaccines, as influenza predisposes to bacterial pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. Non-pharmaceutical measures include hand washing and respiratory hygiene. Due to the lack of knowledge of the effectiveness of these measures in a pandemic situation, in September 2009, CIBER de Epidemiología y Salud Pública presented a multicenter case-control study, with controls matched for age, hospital and date of hospitalization, to investigate these aspects in 37 hospitals in 7 Spanish autonomous communities, in response to the call for research projects by the Ministry of Science and Innovation Research Program on Influenza A (H1N1) in Spain. For each confirmed hospitalized case of pandemic influenza, 1 confirmed outpatient case and 3 controls (2 hospitalized and 1 outpatient) were selected. Demographic variables, underlying medical conditions, use of antiviral agents, vaccines received and hygiene habits were collected for all cases and controls. In hospitalized cases, information on antiviral therapy and disease progression was collected. A total of 3750 patients were recruited by October 2010. Data cleansing and the recovery of variables is now underway. The involvement of the Public Health Directorate has been instrumental in adapting the project to the evolution of the pandemic.

Key words: Effectiveness. Influenza vaccines. Personal hygiene. Case-control studies. *Streptococcus pneumoniae*.

Correspondencia:

Angela Domínguez
Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona
c/ Casanova 143
08036 Barcelona
angela.dominguez@ub.edu

INTRODUCCIÓN

Las pandemias de gripe se producen cuando aparece una cepa antigénicamente nueva, es decir, con una hemaglutinina o neuraminidasa pertenecientes a un subtipo no detectado previamente en la especie humana. El principal mecanismo biológico responsable de este fenómeno es el del intercambio genético (reagrupamiento) entre cepas humanas y porcinas, las cuales a su vez proceden de las cepas aviarias (ya que las aves constituyen el reservorio natural de todos los subtipos). No obstante, es posible que surja un subtipo nuevo para la especie humana a partir simplemente de mutaciones de un virus de procedencia animal, como ocurrió en la pandemia de 1918-19^{1,2}.

Las principales características de las pandemias son³: a) transmisibilidad superior a la de las epidemias estacionales debido a la existencia de una elevada proporción de la población mundial sin inmunidad previa o con títulos no protectores ante la nueva cepa emergente; b) aumento de la letalidad en grupos de edad más jóvenes respecto a las epidemias estacionales; c) variaciones geográficas en la afectación; d) presentación de picos de actividad fuera de la estación fría; e) presentación de más de una ola.

En el marco de la vigilancia virológica de la gripe, componente esencial de la vigilancia de la enfermedad, el 17 de abril de 2009 los Centers for Disease Control (CDC) de los Estados Unidos comunicaron dos casos de enfermedad respiratoria febril en niños residentes en California, ocasionados por la cepa A/California/04/2009(H1N1), correspondiente a un nuevo subtipo⁴. Posteriormente se comunicaron nuevos casos en diversos países de la Región de las Américas primero y de Europa después, por lo que el 11 de junio de 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la fase 6 de pandemia.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS QUE PUEDEN SER EFECTIVAS PARA LIMITAR EL IMPACTO DE LOS VIRUS PANDÉMICOS

Medidas farmacológicas. Las medidas farmacológicas que se han señalado como de posible utilidad para limitar el impacto de las pandemias en la comunidad son esencialmente los fármacos antivirales (inhibidores de la neuraminidasa) y las vacunas antigripales y antineumocócicas, ya que es bien conocido que la gripe predispone a la neumonía bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*.

Los inhibidores de la neuraminidasa se han mostrado eficaces para el tratamiento de la infección aguda por virus de la gripe A y B cuando se administran en las primeras 24-48 horas del inicio del cuadro clínico, reduciendo la sintomatología aproximadamente en dos días^{5,6}. Cuando se administran como profilaxis, la efectividad en la reducción de la incidencia de gripe en personas expuestas oscila entre 68% y 92%, dependiendo de las características del ámbito en que se administra⁷. Estudios recientes realizados en comunidades semicerradas muestran cierta efectividad de los antivirales^{8,9}.

Más controvertida es la efectividad de los inhibidores de la neuraminidasa para el tratamiento de la gripe. Jefferson et al han realizado una revisión sistemática de ensayos clínicos publicados y, si bien señalan que el oseltamivir como profilaxis es efectivo, discuten su efectividad para reducir los síntomas y las complicaciones¹⁰, contrastando con estimaciones pre-pandémicas de que el tratamiento de los casos podía llegar a reducir el 50% de las hospitalizaciones¹¹ y también con los resultados de otros autores^{12,13}.

La utilidad de la vacuna antigripal de personas adultas inmunocompetentes está ampliamente aceptada y la efectividad para la prevención de la hospitalización relacionada con la gripe se estima que puede llegar a ser del 90%¹⁴. Cuando las cepas contenidas

en la vacuna son antigénicamente distintas a la mayoría de las cepas circulantes la efectividad es menor^{15,16}. Sin embargo, en personas inmunodeprimidas y de edad avanzada su papel protector está más discutido^{17,18}. En adultos a partir de 65 años un ensayo aleatorizado mostró una eficacia de la vacuna del 58% (IC95% 26%-77%) para prevenir la gripe confirmada por laboratorio durante una temporada en que las cepas circulantes eran homólogas a las contenidas en la vacuna¹⁹. Los estudios observacionales realizados muestran resultados muy dispares, con efectividades de la vacunación frente a la hospitalización por neumonía o gripe y muerte que oscilan entre 27% y 80%²⁰⁻²². En los últimos años se ha discutido el diseño de estos estudios porque no se tuvo en cuenta si las personas vacunadas tenían mejor estado de salud que las no vacunadas²³⁻²⁵.

En niños, una revisión sistemática de los estudios publicados estimó una efectividad del 59% en los mayores de 2 años²⁶. Resulta interesante el estudio de Basta et al²⁷, que tras desarrollar y analizar modelos matemáticos asumiendo una cobertura de vacunación antigripal del 70% observan que se reduce de manera significativa no sólo la tasa de ataque en la población infantil, sino también en la población adulta, aunque en menor intensidad.

La vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente se ha mostrado efectiva en diversos estudios para la prevención de la neumonía neumocócica que cursa con bacteriemia en población adulta inmunocompetente²⁸⁻³⁰. Sin embargo, su efectividad para la prevención de las neumonías no bacteriémicas es objeto de discusión. Algunos autores han demostrado un cierto papel protector de la vacuna frente a las neumonías por todas las causas que requieren ingreso hospitalario³¹⁻³⁴. Por el contrario, otros no han encontrado ninguna reducción de las hospitalizaciones por neumonía en sujetos vacunados^{30,35,36}. Nichol et al.³¹ han demostrado que esta vacuna proporciona beneficios adicionales

en términos de reducción de hospitalizaciones por gripe y neumonía. De forma similar a lo que ocurre en adultos, en niños también se ha descrito que *S. pneumoniae* tiene un papel destacado en las neumonías bacterianas³⁷, por lo que la vacuna antineumocócica conjugada 7-valente se ha postulado como instrumento para su prevención³⁸. Los datos preliminares de la pandemia confirman la importante implicación de *S. pneumoniae* en las defunciones por virus de la gripe (H1N1) 2009^{39,40}.

Medidas no farmacológicas. Entre las medidas no farmacológicas que se pueden utilizar para mitigar el impacto de la pandemia en términos de morbilidad y de mortalidad cabe destacar, entre otras, el cumplimiento de las normas de higiene de manos, de higiene respiratoria y la utilización de mascarillas en la temporada gripal. En la tabla 1 se muestran las recomendaciones que en 2006 hicieron los ECDC de acuerdo con las características de los estudios que las sustentaban⁴¹.

Tabla 1

Medidas no farmacológicas recomendadas por los ECDC según el tipo de estudio en que se basan⁴¹

Medida	Tipo estudio	Fuerza de la evidencia/ Recomendación
Lavado de manos frecuente	Ensayos clínicos infección respiratoria aguda	Fuerte/ Recomendada
Higiene respiratoria	No ensayos publicados	Débil/ Recomendada
Mascarilla en centros sanitarios	Ensayos publicados	Débil/ Recomendada
Mascarilla durante temporada gripal	Estudios observacionales	Inexistente/ Recomendada

El estudio de Ryan et al, realizado en una comunidad semicerrada para evaluar el papel protector del lavado de manos, puso de

manifiesto que las tasas de infección respiratoria disminuyen cuando se han realizado programas sobre el lavado de manos y se ha controlado que las instalaciones para dicha práctica sean adecuadas⁴².

Los estudios realizados para investigar los factores asociados a la epidemia del SARS que ocurrió en el año 2003 muestran algunos resultados interesantes en cuanto al papel de las medidas no farmacológicas. Wu et al⁴³, en un estudio de 94 casos y 281 controles apareados, mostraron que visitar un centro sanitario, utilizar taxi o transporte público frecuentemente eran factores de riesgo, mientras que la utilización de la mascarilla fuera de casa y el lavado de manos al volver a casa eran factores protectores. Por su parte, Lau et al.⁴⁴ tras analizar 330 casos y 660 controles encontraron que la visita a un centro sanitario era factor de riesgo, mientras que la utilización de mascarilla facial en lugares públicos y el lavado de manos con una frecuencia superior a 10 veces al día eran factores protectores.

Una medida no farmacológica que crea cierta controversia es la del cierre de las escuelas. En Israel, con motivo de una huelga del personal docente, se investigaron los efectos del cierre escolar sobre la incidencia de las infecciones respiratorias, observándose que tanto los diagnósticos de infección respiratoria como las visitas médicas disminuyeron⁴⁵. Cauchemez et al tras modelar 21 temporadas de gripe en Francia llegaron a la conclusión de que el cierre de las escuelas puede reducir hasta un 18% la tasa de ataque en las epidemias estacionales y hasta un 45% en situación de pandemia⁴⁶. En la pandemia de 2009 se observó que en Hong Kong el cierre de las escuelas por vacaciones comportó una disminución de la transmisión del 25%, así como una disminución de la tasa de incidencia superior al 5%⁴⁷. Sin embargo, el cierre de escuelas conlleva una disrupción social muy importante, lo que unido a que

no existe una posición única respecto a la conveniencia de dicha medida⁴⁸ dificulta la aceptación por parte de la población y limita su utilidad. Tras el cierre de escuelas en la pandemia 2009 en Australia se ha señalado que el 45% de padres de niños asintomáticos perdieron una mediana de 3 días (rango entre 1 y 5 días) de trabajo y que el 10% de estos niños se quedaron solos en casa⁴⁹.

Hatchet et al⁵⁰ examinaron la implementación de medidas no farmacológicas diversas que estuvieran documentadas en 17 ciudades de los Estados Unidos, observando que la implementación precoz de las intervenciones se asociaba a un menor incremento en la mortalidad por neumonía y gripe. Markel et al⁵¹ estudiaron la asociación entre la duración de las medidas de salud pública y la mortalidad (general y por neumonía y gripe) en 43 ciudades de los Estados Unidos, llegando a la conclusión de que tanto la precocidad como la mayor duración de las intervenciones se asociaban a un retraso en el acmé de la ola y una menor mortalidad general y específica por neumonía y gripe. El hecho de que cada una de estas intervenciones no se implementara aisladamente sino en el contexto de una serie de medidas preventivas, dificulta la valoración individualizada de su efectividad. Este tipo de medidas disminuirían la presión asistencial, lo cual es importante en una situación de gran demanda de servicios sanitarios⁵².

La falta de conocimiento en los aspectos que se han señalado justifica que en Septiembre de 2009, ante la solicitud de proyectos de investigación por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación en su Programa de Investigación sobre la gripe (H1N1) 2009 en España, el CIBER de Epidemiología y Salud Pública presentara un proyecto de investigación cuyas características fundamentales, así como los avances realizados en su primer año de ejecución se muestran a continuación.

PROYECTO “FACTORES DE RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR GRIPE (H1N1) 2009 Y EFECTIVIDAD DE INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS EN SU PREVENCIÓN. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES”

Objetivos

1.- Investigar los factores asociados a la gravedad y muerte de la infección por virus pandémico.

2.- Evaluar la efectividad del tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa según precocidad.

3.- Evaluar la efectividad de la vacuna pandémica para prevenir hospitalizaciones y muertes.

4.- Evaluar la efectividad de la vacuna estacional para prevenir hospitalizaciones y muertes por gripe pandémica.

5.- Evaluar la efectividad de las vacunas polisacárida antineumocócica 23-valente y conjugada 7-valente para prevenir neumonía y muerte.

6.- Investigar la efectividad de las medidas no farmacológicas para prevenir la hospitalización y muerte por virus pandémico.

Diseño. Se trata de un estudio multicéntrico de casos y controles emparejados, seleccionando casos incidentes durante dos ondas epidémicas de la pandemia ocasionada por el virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009.

El ámbito lo constituyen 33 hospitales de 7 comunidades autónomas (CCAA): Cataluña, Andalucía, Madrid, País Vasco, Comunidad Valenciana, Castilla León y Navarra. La selección de los hospitales se hizo considerando que hubiera en ellos investigadores del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), del CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERes) u otros profesionales dispuestos a colaborar en esta iniciativa.

Puesto que CIBERes también realizaba un proyecto sobre la caracterización clínica y biológica de gripe (H1N1) 2009 en el mar-

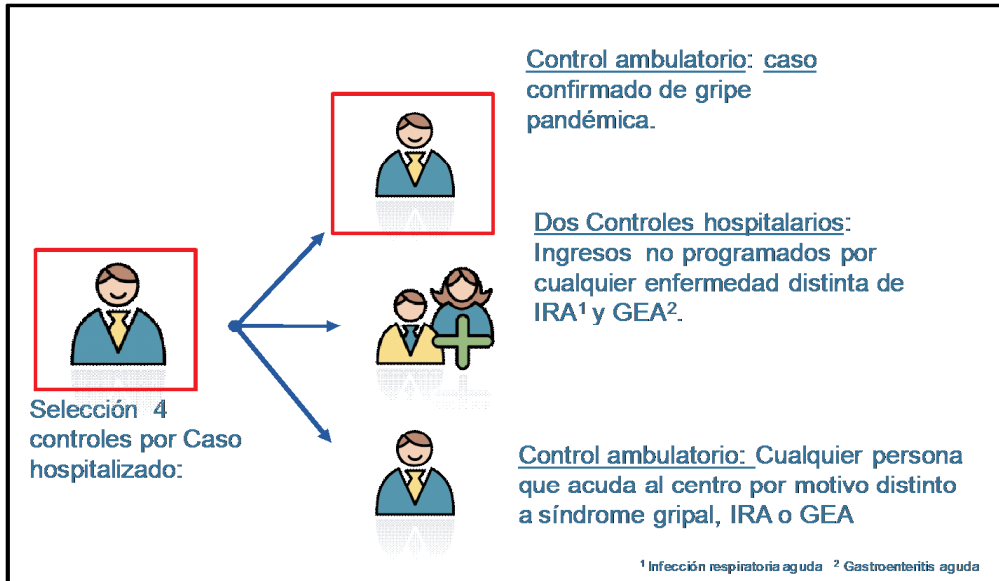
co del Programa de Investigación sobre la gripe A(H1N1) en España del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN), desde el primer momento se planteó que por criterios de eficiencia y de responsabilidad institucional había que compartir la información de los casos y de ningún modo duplicar la búsqueda de datos. Los hospitales participantes se relacionan en el anexo 1.

Selección de casos y controles. En cada uno de los hospitales participantes se seleccionaron casos hospitalizados por síndrome gripal, infección respiratoria (incluyendo neumonías), shock séptico o fallo multiorgánico que hubieran sido confirmados para virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009. Se excluyeron los casos nosocomiales.

Para cada caso incluido se seleccionaron cuatro controles emparejados por edad, fecha de hospitalización y provincia de residencia (figura 1). Su definición y selección es diferente en función de los objetivos de investigación a los que se pretende dar respuesta. Así, para el objetivo 1 el control había de ser una persona que tuviera gripe (H1N1) 2009 confirmada por laboratorio pero que no hubiera requerido ingreso hospitalario. Para los objetivos 2 a 6 los controles habían de ser personas que no hubieran enfermado de gripe pandémica. Dos de estos controles debían ser pacientes hospitalizados en el mismo hospital que el caso pero por motivos distintos a infección respiratoria aguda, síndrome gripal, shock séptico o fallo multiorgánico. El otro control se seleccionaba entre pacientes que acudieran a un centro ambulatorio por cualquier motivo distinto a infección respiratoria aguda o síndrome gripal.

Tanto en los casos como en los controles era criterio de exclusión haber tenido gastroenteritis aguda en los 7 días previos al ingreso (del caso hospitalario o del caso con el que estaba emparejado si se trataba de un control).

Figura 1
Esquema de selección de controles para los casos



Tamaño de la muestra. El cálculo del tamaño de la muestra necesaria para realizar el estudio de casos y controles se realizó con los criterios propuestos por Schlesselman⁵³, considerando los diferentes objetivos planteados y asumiendo siempre un error alfa bilateral de 0,05 y una potencia estadística de 0,80. Puesto que en el mismo estudio investigan diferentes aspectos, se respetó el supuesto más conservador y el número mínimo de sujetos a incluir, considerando un incremento del 10% por posibles pérdidas, fue de 720 casos hospitalizados, 720 casos ambulatorios, 720 controles ambulatorios y 1440 controles hospitalarios.

Recogida de la información. Tanto en los casos como en los controles además de la edad, el sexo, la etnia, el país de nacimiento y la condición socioeconómica, se recogieron las condiciones médicas subyacentes, los antecedentes de utilización profiláctica de antivirales, los antecedentes de vacunación para las vacunas cuya efectividad se quiere evaluar, y los hábitos durante los 7

días previos a la fecha de hospitalización (o del caso con el que está emparejado si se trata de un control) en relación a la higiene de manos, higiene respiratoria y utilización de medios de transporte.

En los casos se recogieron, además, variables relativas al tratamiento antiviral, evolución de la enfermedad a los 45 días, complicaciones y muerte.

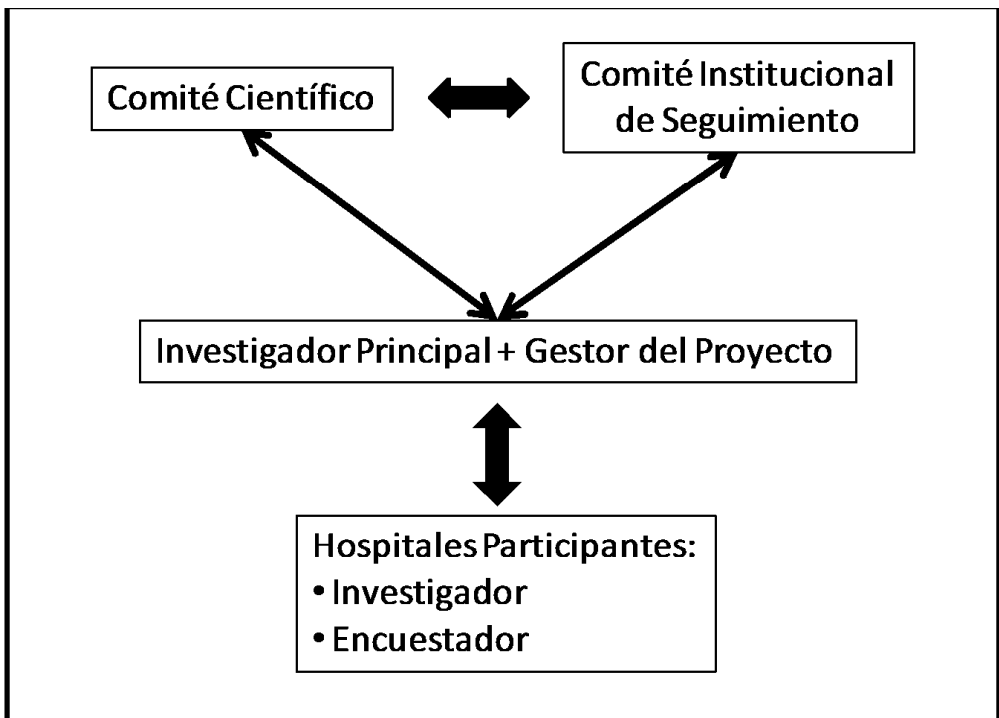
Tanto para los casos como para los controles se consideró que existía antecedente de vacunación si así constaba en la historia clínica del paciente o en el registro de vacunaciones del centro de salud o del hospital o en el carnet vacunal del paciente, y si habían recibido las vacunas investigadas 15 días antes de la fecha del ingreso hospitalario o de la fecha del caso con el que estaba emparejado.

Confidencialidad de los datos y aspectos éticos. La información recogida en el estudio se ha tratado confidencialmente,

cumpliendo en todo momento las disposiciones vigentes. El proyecto se presentó a los Comité de Ética e Investigación (CEIC) del Consorci Mar Parc de Salut de Barcelona, como centro vinculado al CIBERESP y a los CEICs del resto de hospitales participantes. Toda la información está protegida de acuerdo con los procedimientos de almacenamiento de datos. Durante el estudio se siguieron en todo momento las directrices nacionales e internacionales. Se dispuso de modelos de hojas de consentimiento informado específicas para los casos hospitalarios, los casos ambulatorios, los controles hospitalarios y los controles ambulatorios.

alcanzar los objetivos previstos y, sobre todo, porque el objeto de investigación (la gripe pandémica) era centro de atención de los ciudadanos y de los medios, afectando de manera muy sustancial a los Servicios de Salud Pública, propusimos una estructura organizativa que permitiera que el seguimiento y adaptación del proyecto a la situación de la pandemia en cada momento no dependieran exclusivamente del investigador principal y del gestor del proyecto. Concretamente se crearon dos organismos de apoyo al proyecto: un Comité Científico y Coordinador cuya función fuera la de velar por la adecuación de la metodología y del plan de trabajo a los objetivos planteados y

Figura 2
Estructura organizativa del proyecto



Estructura organizativa. Puesto que se trataba de un proyecto complejo tanto por el número de centros participantes como por la diversidad de controles requeridos para

un Comité Institucional de Seguimiento que velara porque el proyecto se desarrollase teniendo en cuenta los objetivos de las administraciones e instituciones implicadas en

relación a los planes para hacer frente a la pandemia gripal y a los planes de investigación. El Comité Científico está formado por 9 investigadores miembros de CIBERESP, un representante del CIBER Respiratorio, un representante de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) y 4 representantes de los Servicios de Vigilancia de las comunidades autónomas participantes. El Comité Institucional de Seguimiento está formado por los representantes de los comités de dirección de CIBERESP, CIBERes y REIPI, un representante del Centro Nacional de Epidemiología, un representante del Ministerio de Sanidad y Política Social y un representante de la Dirección General de Salud Pública de cada CCAA participante (figura 2).

MODIFICACIONES REALIZADAS EN RELACIÓN AL PLAN PREVISTO

Dada la situación epidemiológica de franca recesión de la ola pandémica a partir de la semana 46 en todas las CCAA participantes (y también a nivel de todo el estado español), y considerando que en todos los centros participantes se habían producido ya un número de casos superior al previsto como necesario para el proyecto (25 casos por centro), se modificó el plan de trabajo en el sentido de poder recoger los casos incidentes de manera retrospectiva.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO Y PERSPECTIVAS

En las figuras 3 a 6 se representa la proporción de las encuestas incluidas en el proyecto a 26 de octubre de 2010 tanto a nivel general como por CCAA. Donde mayor dificultad hubo fue en el reclutamiento de los controles, faltando por informatizar algunas encuestas. Actualmente el proyecto se encuentra en una fase de validación de los datos y de recuperación de información faltante en la base de datos, la cual se ha solicitado a los diferentes responsables de cada CCAA, por lo que se espera completar las bases de datos y proce-

der al análisis en las próximas semanas. Como la OMS en fecha 10 de agosto de 2010 declaró que la alerta por gripe pandémica pasaba de la fase 6 a la fase de período postpandémico y dado que en el hemisferio sur hubo circulación de diversos virus de la gripe con un comportamiento estacional del virus pandémico, para la temporada 2010-2011 se incluirán casos producidos por cualquier virus de la gripe con sus correspondientes controles y no sólo los producidos por el virus (H1N1) 2009.

LECCIONES APRENDIDAS Y REFLEXIONES PARA EL FUTURO

Después de un año de desarrollo del plan de trabajo han aflorado diversas reflexiones que deberíamos tener en cuenta para mejorar la planificación y la gestión de proyectos futuros en situaciones de crisis de salud pública similares a las que rodearon la aparición de la pandemia y actuaciones de control posteriores.

A continuación se relacionan algunas de estas reflexiones:

1. El hecho de haber contado con un Comité Institucional de Seguimiento desde las fases iniciales del proyecto y con la implicación de investigadores de las Direcciones Generales de Salud Pública de las comunidades autónomas participantes fue fundamental para adaptar el plan de trabajo a la situación de la pandemia, especialmente en la fase posterior al pico de la onda pandémica.

2. La investigación sobre un problema agudo en la comunidad se hizo presentando los proyectos a los CEICs de los hospitales participantes y éstos resolvieron en sus plazos habituales no adaptados a situaciones excepcionales. Ello supuso que tan sólo 7 de los 36 hospitales pudieran empezar en la segunda quincena de noviembre de 2009 y la mayoría de las autorizaciones se tuvieron en el mes de enero de 2010, cuando hacía más de un mes que había finalizado la onda pandémica. Como señala en una reciente publi-

Figura 3
Casos y controles reclutados a 26 de octubre de 2010

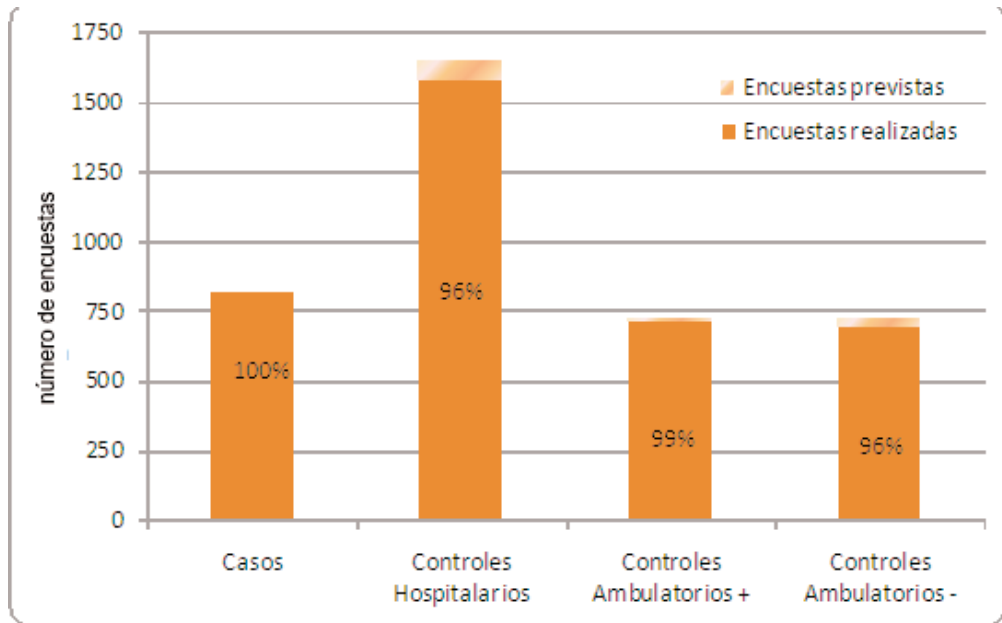


Figura 4
Casos incluidos a 26 de octubre de 2010 por CCAA

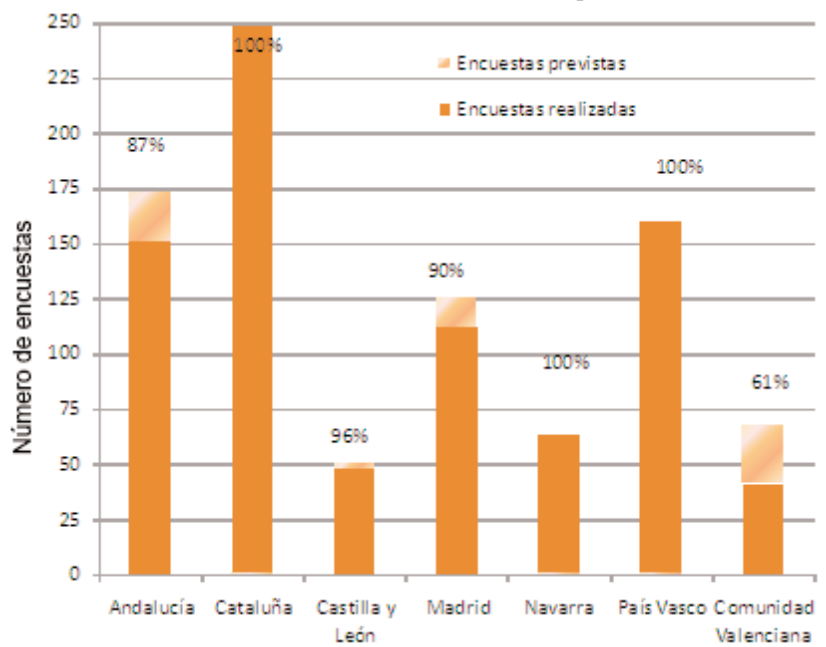
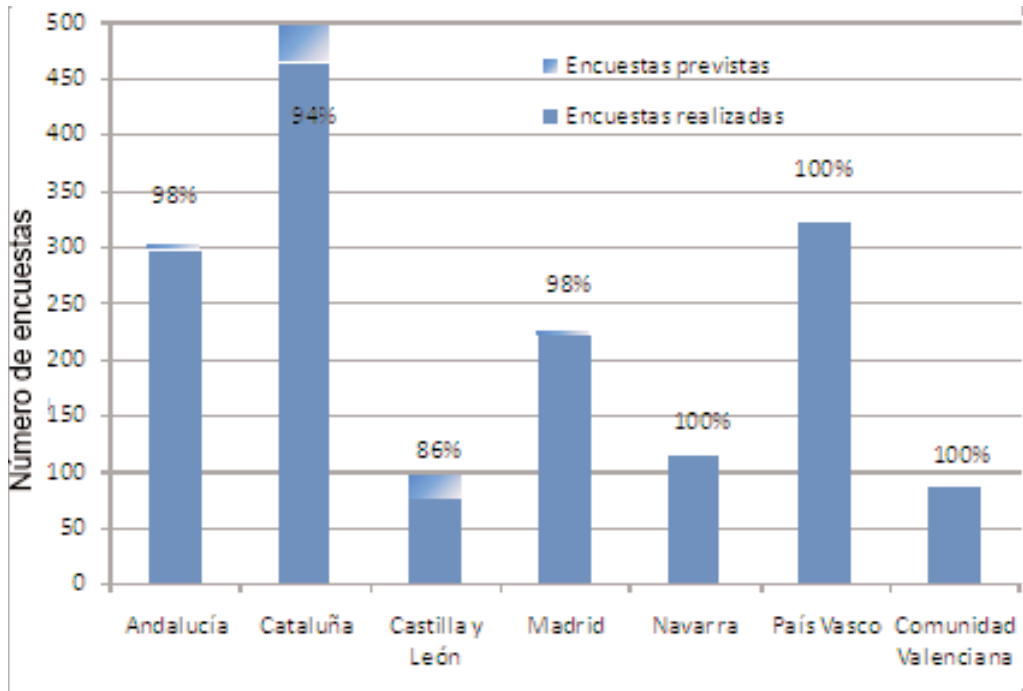


Figura 5
Controles hospitalarios incluidos a 26 de octubre de 2010 por CCAA



cación Menikoff⁵⁴, la revisión de los protocolos en los estudios multicéntricos por parte de múltiples equipos puede suponer un consumo de recursos y un retraso en la investigación que quizás debería hacer reconsiderar el procedimiento.

3. Por tratarse de un proyecto cuyo trabajo de campo debía hacerse de manera concentrada en el tiempo, hubo dificultades para encontrar encuestadores con un perfil apropiado que pudieran optar a las modalidades ofertadas de cobro mediante contrato temporal o mediante facturas. Habría que buscar procedimientos más ágiles de remuneración a los encuestadores en este tipo de proyectos.

4. La onda pandémica tuvo una evolución mucho más rápida de lo previsto, lo cual implicó que se realizara una recogida retrospectiva de la información. A pesar de que las

personas encuestadas mostraron una muy buena colaboración, el proceso de obtención del consentimiento informado resultó más complicado logísticamente (en muchos casos fue por correo postal), más lento y más costoso económicamente de lo que se había previsto.

Para finalizar, queremos destacar que, como han señalado algunos autores⁵⁵, el patrón de transmisibilidad del virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009 no difiere sustancialmente del de los virus que ocasionan las epidemias estacionales, por lo que los resultados de este estudio con datos referidos a una onda pandémica y a una epidemia estacional pueden ser de gran utilidad para definir las medidas farmacológicas más efectivas, así como los grupos de población más vulnerables, no sólo en posteriores ondas pandémicas sino también en las epidemias gripales que prácticamente cada invierno

no ocasionan un importante incremento en la demanda de los servicios asistenciales, con la consiguiente presión a las Administraciones Sanitarias⁵⁶.

Además, la valoración de la efectividad de las medidas no farmacológicas que finalmente se obtenga de este estudio contribuirá a mejorar el conocimiento la prevención y control de cualquier otra infección respiratoria que pueda emerger y constituir una amenaza para la salud de la comunidad.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Proyecto GR09/0030). Agradecemos la colaboración prestada a los médicos de las Redes Centinela de las Comunidades Autónomas participantes y a las personas que han realizado las encuestas a los pacientes incluidos en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. En: Knipe DM, Howley PM, editores. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2007.p.1691-740.
2. Treanor JJ. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.p. 2265-88.
3. Miller MA, Vibournd C, Balinska M, Simonsen L. The signature features of influenza pandemics-implication for policy. *N Engl J Med*. 2009; 360:2595-8.
4. CDC. Swine influenza A(H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009. *MMWR*. 2009; 58: 400-2.
5. Aoki FY, Boivin G, Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. *Antivir Ther*. 2007; 12:603-16.
6. Cher SM, Wagstaff AJ. Zanamivir. An update of its use in influenza. *Drugs*. 2002; 62: 71-106.
7. Moscano SA. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1363-73.
8. Lee VJ, Yap J, Cook AR, Chen MI, Joshua KT, Tan BH et al. Oseltamivir ring prophylaxis for containment of 2009 (H1N1) influenza outbreaks. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2166-74.
9. Kar-Purkayastha I, Ingram C, Maguire H, Roche A. The importance of school and social activities in the transmission of influenza A(H1N1)v: England, April-June 2009. *Euro Surveill*. 2009; 14: 174-7.
10. Jefferson T, Jones M, Doshi P, del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009; 339: b5106.
11. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:1-12.
12. Falagas M, Koletsi P, Vouloumanou E, Rafailidis P, Kapaskelis AM, Rello J. Effectiveness and safety of neuraminidase inhibitors in reducing influenza complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemoth*. 2010; 65: 1330-1346.
13. Jain S, Kamimoto L, Bramley A, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *New Engl J Med*. 2009; 361: 1935-44.
14. Herrera GA, Iwanwe MK, Cortese M, Gershman K, Shipe A, Averhoff F et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64 years-old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza strains. Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine*. 2007; 25: 154-60.
15. Nichol KL, Lind A, Margolis KL, Murdoch M, McFaden R, Hauge M et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy working adults. *N Eng J Med*. 1995; 333: 889-93.
16. Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj, Rivetti A, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD001269.
17. Bridges CB, Katz JM, Cox NJ. Inactivated influenza vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, editores. *Vaccines*. 5ª ed. Philadelphia: Saunders; 2008.p. 259-90.
18. Fine AD, Bridges CB, Dde Guzman AM, Glover L, Zeller B, Wong SJ et al. Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at a residential facility in New York. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1784-91.

19. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger JW, Dinant GJ, Knottnerus SA. The efficacy of influenza vaccination in the elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994; 272:1661-5.
20. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*. 2005; 366: 1165-74.
21. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Hall WN, Kendall AP, Bregman DJ et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A(H3N2) epidemic. *JAMA*. 1985; 253: 1136-9.
22. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JR, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1373-81.
23. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, Neuzil M, Reid RT, Psaty BM et al. Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in senior. *Int J Epidemiol*. 2006; 35: 345-52
24. Simonsen L, Viboud C, Taylor RF. Effectiveness of influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2729-30.
25. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferro-ni E, Thorning S, Thomas RE et al. Vaccines for preventing influenza for elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; CD004876.
26. Jefferson T, Rivetti T, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD004879.
27. Basta NE, Chao DL, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM. Strategies for pandemic and seasonal influenza vaccination of school-children in the United States. *Am J Epidemiol*. 2009; 170: 679-86.
28. Domínguez A, Salleras L, Fedson D, Izquierdo C, Ruiz L, Ciruela P et al. Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia: a case control study. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1250-7.
29. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, Ansa X, Vilanova A, Rodríguez T, Llor C. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 860-8.
30. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams A et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1747-55.
31. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccination during an influenza season among elderly persons with chronic lung diseases. *Vaccine*. 1999; 17 (suppl. 1):S91-3.
32. Wagner C, Popp W, Posch M, Vlasich C, Rosenberg-Spitzky A. Impact of pneumococcal vaccination on morbidity and mortality of geriatric patients: a case-controlled study. *Gerontology*. 2003;49:246-50.
33. Vila-Córcoles A, Salsench E, Rodríguez-Blanco T, de Diego C, Valdivieso A, Hospital J et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine*. 2009; 27:1504-10.
34. Domínguez A, Izquierdo C, Salleras L, Ruiz L, Sousa D, Bayas J-M et al. Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in Preventing Pneumonia in the elderly. *Eur Respir J*. 2010; 36: 608-614.
35. Ansaldi F, Turello V, Lai P, Bartone G, de Luca S, Rosselli R et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J Int Med Res*. 2005; 33:490-500.
36. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Kelly HA, Nolan TM, Brown GV, Campbel D. Prevention of community-acquired pneumonia among a cohort of hospitalized elderly: benefit due to influenza and pneumococcal vaccination not demonstrated. *Vaccine*. 2007; 25:4631-40.
37. Madhi SA, Klugman KP and the Vaccine Trialist Group. A role for the *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumoniae. *Nat Med*. 2004; 10: 811-3.
38. Rubin JI, McGarry LJ, Lugman KP, Strutton DR, Gilmore KE, Weinstein MC. Public health and economic impact of vaccination with 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) in the context of the annual epidemic and a severe influenza pandemic. *BMC Infect Dis*. 2010; 21 (10): 14.
39. Louie J, Jean C, Chen TH, Park S, Ueki R, Harper T et al. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May- August 2009. *MMWR*. 2009; 58:1-4.
40. Shanon S, Louie J, Siniscalchi A, Rico E, Ritcher D, Hernández R et al. Surveillance of pediatric deaths

- associated with 2009 pandemic A (H1N1) virus infection- United States, April- August 2009. *MMWR*. 2009; 58:941-7.
41. ECDC. Personal (non-pharmaceutical) protective measures for reducing transmission of human influenza-Interim ECDC Recommendations, October 2006.
42. Ryan MA, Christian RS, Wolrabe J. Handwashing and respiratory illness among young adults and military training. *Am J Prev Med*. 2001; 21: 79-82.
43. Wu J, Xu F, Zhou W, Feikin DR, Lin CY, He X et al. Risk factors for SARS among persons without known contacts with SARS patients, Beijing, China. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 210-6.
44. Lau JTF, Lau M, Yang X. SARS transmission, risk factors, and prevention in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10: 587-92.
45. Heyman A, Chodik G, Reichman B, Kokia E, Laufer J. Influence of school closure on the incidence of viral respiratory diseases among children and on health care utilization. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 675-7.
46. Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle P-Y, Flahault A, Fergusson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from sentinel data. *Nature*. 2008; 452:750-4.
47. Wu JT, Cowling BJ, Lau E HY, Ip KM, Ho LM, Tsang T et al. School closure and mitigation of pandemic (H1N1) 2009, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16: 538-41.
48. Kahn LH. Pandemic influenza school closure policies. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 344-5.
49. Effer PV, Carcione D, Giele C, Dowse GK, Goggin L, Mak DB. Household response to pandemic (H1N1) 2009-related school closures, Perth, Western Australia. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16: 205-11.
50. Hatchet TJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1919 influenza pandemic. *PNAS*. 2007; 104: 7582-7.
51. Markel H, Lipman HB, Navarro JA, Sloan A, Michalsen JR, Stern AM, Cetron MS. Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA*. 2007; 298: 643-54.
52. Ferguson NM, Cummings DAT, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature*. 2006; 442: 448-51.
53. Schlesselman JJ. Case-control studies. Design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press; 1982.p.144-70.
54. Menikoff J. The paradoxical problem with multiple-IRB review. *N Engl J Med*. 2010; 363:1591-93.
55. Cowling BJ, Chan K H, Fang VJ, Lau LH, So HC, Fung ROP, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2175-84.
56. Cilla G, Pérez-Trallero E. Pandemia de influenza A(H1N1) 2009, 6 meses de experiencia. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135:21-2.

Anexo 1 Hospitales participantes

Cataluña: Hospital Juan XXIII, Hospital Vall d'Hebrón, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital del Mar, Hospital Germans Trias, Hospital de Sant Pau, Hospital Clínic, Hospital de Sabadell, Hospital Arnau de Vilanova, Hospital San Juan de Dios;

Andalucía: Hospital Virgen del Rocío (Sevilla), Complejo Hospitalario Universitario de Jaén, Hospital Carlos Haya, (Málaga), Complejo Hospitalario de Torrecárdenas (Almería) y Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Madrid: Hospital Gregorio Marañón, Hospital 12 de Octubre, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital de la Paz y Hospital de Getafe

País Vasco: Hospital de Cruces, Hospital de Basurto, Hospital de Donostia, Hospital de Txagorritxu, Hospital de Galdakao, Hospital de Santiago, Hospital de San Eloy, Hospital de Zumárraga, Hospital de Mendaro y Hospital de Bidasoa.

Comunidad Valenciana: Hospital Doctor Peset y Hospital Clínico Universitario.

Castilla León: Complejo Asistencial de León, Complejo asistencial de Burgos y Hospital El Bierzo.

Navarra: Hospital de Navarra y Hospital Virgen Camino.

Anexo 2

Miembros del Grupo de Trabajo del Proyecto CIBERESP de Casos y Controles sobre la Gripe Pandémica

Andalucía: Ernestina Azor (Médico Centinela), Miguel Angel Bueno (Complejo Hospitalario de Jaén), Manuel Carnero (Hospital Virgen de la Victoria), Jerónimo Carrillo (Médico Centinela), Fernández-Crehuet Joaquín (Hospital Virgen de la Victoria), Víctor Fuentes (Hospital Costa del Sol), Virtudes Gallardo (Servicio de Epidemiología), M^a Luisa Gómez (Complejo Hospitalario de Jaén), Reyes López (Hospital Infanta Elena de Huelva), José Ramón Maldonado (Hospital de Torrecárdenas), Marcial Mariscal (Complejo Hospitalario de Jaén), Belén Martínez (Complejo Hospitalario de Jaén), Jose M^a Mayoral (Servicio de Epidemiología), Áurea Morillo (Hospital Virgen del Rocío), Rosa Moyano (Médico Centinela), Jose M^a Navarro (Laboratorio de Referencia de Gripe), Juan Antonio Navarro (Médico Centinela), Salvador Oña (Hospital Carlos Haya), Esteban Pérez (Servicio de Epidemiología), M^a José Pérez (Hospital Virgen de Valme), Mercedes Pérez (Laboratorio de Referencia de Gripe), Juan Pedro Quesada (Complejo Hospitalario de Jaén), Jorge del Diego Salas (Hospital Virgen de la Victoria), María Sillero (Complejo Hospitalario de Jaén), M^a Carmen Ubago (Hospital Virgen de las Nieves), Manuel Vázquez (Médico Centinela), Francisco Zafra (Médico Centinela), Manuel Zarzuela (Hospital Puerta del Mar). **Comunidad Valenciana:** José Blanquer (Hospital Clínico de Valencia), María Morales (Hospital Doctor Peset). **Castilla y León:** Demetrio Carriedo (Complejo Asistencial de León), José Javier Castrodeza (Dirección General de Salud Pública, Desarrollo e Innovación), Florentino Díez (Complejo Asistencial de León), Isabel Fernández (Complejo Asistencial de León), Silvia Fernandez (Complejo Asistencial de León), Ignacio Ledesma (Complejo Asistencial de León), Raul Ortiz de Lejarazu (Cen-

tro Nacional de Gripe de Valladolid), Juan Ortiz de Saracho (Hospital El Bierzo), Alberto Pérez (Dirección General de Salud Pública, Desarrollo e Innovación), Ana Pueyo (Complejo Asistencial de Burgos), Pedro Redondo (Servicio Territorial de Sanidad y Bienestar Social de León), Juan Ortiz (Hospital del Bierzo), José Luis Viejo (Complejo Asistencial de Burgos). **Cataluña:** Alvar Agustí (Hospital Clínic de Barcelona), Ferrán Barbé (Hospital Arnau de Vilanova), Lluís Blanch (Hospital de Sabadell), Xavier Bonfill (Hospital de Sant Pau), Eva Borràs (Dirección General de Salud Pública), Carlos Bravo (Hospital Vall d'Hebrón), Francesc Calafell (Universitat Pompeu Fabra), Joan Cayla (Agencia de Salud Publica de Barcelona), Ignacio Garcia (Hospital Germans Trias i Pujol), Juan Jose Garcia (Hospital Sant Joan de Deu), Joaquim Gea (Hospital del Mar), Ned Hayes (Hospital Clínic_CRESIB), Juan Pablo Horcajada (Hospital del Mar), Joaquin López-Contreras (Hospital de Sant Pau), Ana Martínez (Dirección General de Salud Pública), Fernando Moraga (Hospital Vall d'Hebrón), Gemma Navarro (Hospital de Sabadell), Virginia Pomar (Hospital de Sant Pau), María Teresa Puig (Hospital de Sant Pau), Tomas Pumarola (Laboratorio de Referencia de Gripe), Antoni Rosell (Hospital de Bellvitge), Juan Ruiz (Hospital Germans Trias i Pujol), Marc Saez (Universidad de Girona), Núria Torner (Dirección General de Salud Pública), Antoni Torres (Hospital Clínic de Barcelona), Cecilia Tortajada (Agencia de Salud Publica de Barcelona), Antoni Trilla (Hospital Clínic de Barcelona), Ana Vilella (Hospital Clínic de Barcelona). **Madrid:** Carlos Álvarez (Hospital 12 de Octubre), Fernando Baquero (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Rafael Cantón (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Esther Córdoba (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), María Enríquez (Hospital 12 de Octubre), Juan García (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Ricard Génova (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Elisa Gil (Area

de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Susana Jiménez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Josefina López (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), Fernando Martín (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), María Luisa Martínez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), José Ramón Paño (Hospital Universitario La Paz), Francisco Pozo (Hospital 12 de octubre), Ana Robustillo (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Elena Rodríguez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), María Romero (Hospital Universitario La Paz), Silvia Sánchez (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid), M^a Angeles Valdeón (Hospital Universitario Ramón y Cajal), Cenegundis Valdés (Area de Epidemiología de la Comunidad de Madrid).

Navarra: Patricia Fanlo (Hospital Virgen del Camino), Francisco Gil (Hospital Virgen del Camino), Antonia Martínez (Instituto de Salud Pública), Leyre Martínez (Instituto de Salud Pública), María Ruiz (Hospital Virgen del Camino). **País Vasco:** Urko Aguirre (Hospital Galdakao), José María Antoñana (Hospital de Cruces), Javier Aristegui (Hospital Basurto), Itziar Astigarraga (Hospital de Cruces), Amaia Bilbao (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), Alberto Caspelastegui (Hospital Galdakao), Gustavo Cilla (Hospital Donostia), Antonio Escobar (Hospital Basurto), Pedro Pablo España (Hospital Galdakao), Felipe Esteban (Hospital Txagorritxu), Carmen Garaizar (Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias), Susana García (Hospital Galdakao), Javier Korta (Hospital Donostia), José Luis Lobo (Hospital Txagorritxu), Emilio Pérez Trallero (Hospital Donostia), Jose Ignacio Pijoan (Hospital de Cruces), José María Quintana (Hospital Galdakao), Mikel Santiago (Hospital de Cruces), Cristina Sarasqueta (Hospital Donostia), Eva Tato (Hospital Txagorritxu).